

SAN FRANCISCO LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1953

THÈSE

407

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

CLERMONT, Jean-Pierre

Né le 12 Novembre 1925

à LA GARENNE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 1953

POSOLOGIE DE L'HYDRAZIDE
DE
L'ACIDE ISONICOTINIQUE (I.N.H.)
CHEZ L'ENFANT

Étude de la tolérance clinique et biologique
et des taux sanguins obtenus

Président : M. CATHALA, Professeur

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CLERMONT

Prénoms : Jean-Pierre

(éventuellement) :

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

CLERMONT (Jean - Pierre). —
Posologie de l'hydrazide de l'acide
isonicotinique (I.N.H.) chez l'enfant.
Étude de la tolérance clinique et
biologique et des taux sanguins
obtenus. — *Paris, 1953, in-4°, 46 p.*
(*Th. méd., Paris, 1953*).

2

CLERMONT (Jean - Pierre). —
Posologie de l'hydrazide de l'acide
isonicotinique (I.N.H.) chez l'enfant.
Étude de la tolérance clinique et
biologique et des taux sanguins
obtenus. — *Paris, 1953, in-4°, 46 p.*
(*Th. méd., Paris, 1953*).

3

CLERMONT (Jean - Pierre). —
Posologie de l'hydrazide de l'acide
isonicotinique (I.N.H.) chez l'enfant.
Étude de la tolérance clinique et
biologique et des taux sanguins
obtenus. — *Paris, 1953, in-4°, 46 p.*
(*Th. méd., Paris, 1953*).

4

CLERMONT (Jean - Pierre). —
Posologie de l'hydrazide de l'acide
isonicotinique (I.N.H.) chez l'enfant.
Étude de la tolérance clinique et
biologique et des taux sanguins
obtenus. — *Paris, 1953, in-4°, 46 p.*
(*Th. méd., Paris, 1953*).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153720_0029

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC,
DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAIGNEL-LAVASTINE,
LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION,
MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE, SEBILLEAU,
SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
(Saint-Antoine	CADENAT (F.)
(Salpêtrière	MONDOR (H.)
(Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)

A MA NEVE

Don't let courage rest
for an example.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BACH

Sont l'aide bienveillante
me fut d'une grande utilité.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUREL

Qui a bien voulu mettre son
laboratoire à notre disposition.

miliaire par l'association streptomycine + P.A.S., à quoi fut ajoutée à partir du 2^e mois, la dose de 100 mg/kg par voie générale seulement.

Huit jours après le début du traitement à cette dose apparurent des vomissements, un vomissement un jour sur deux environ, s'accompagnant de céphalée. L'enfant se plaint de vertiges en position debout et a une démarche incertaine, titubante.

L'examen neurologique ne révèle aucun trouble cérébelleux, les réflexes sont vifs au niveau des membres inférieurs. Le traitement fut poursuivi car, sur le moment, on n'avait pas rattaché ces troubles à l'I.N.H. et l'on constata que progressivement tout rentra dans l'ordre en 10 à 15 jours et au deuxième mois, la dose fut portée progressivement à 25 mg/kg sans aucune intolérance.

Il est intéressant de remarquer que cet incident, particulièrement neurologique, s'apparentant à ceux rencontrés chez les adultes, est survenu (avec une dose relativement modérée) chez une enfant de 9 ans qui a dépassé le stade de la première enfance.

4°.- Trois cas de somnolence.

Tout d'abord, l'enfant D... M., âgée de 3 ans 1/2, pesant 14 kg, atteinte de méningite tuberculeuse, était traitée depuis 5 mois 1/2 par un traitement associé streptomycine + P.A.S. + disulone, avec streptomycine intrarachidienne. Le 27 avril on commence l'I.N.H. par voie générale et, à partir du 15 mai par voie rachidienne à la dose de 5 mg un jour sur deux. Or, le 20 juin, la dose générale fut augmentée de 300 mg et 400 mg soit environ 27 mg/kg; 4 jours après, la dose intrarachidienne fut portée à 10 mg. Dès la première injection, on constata une somnolence accentuée qui persistait toute la journée. Cependant

Nous avons pratiqué chez 9 enfants traités à plus de 20 mg/kg e. chez un témoin non traité des temps de saignement, des temps de coagulation sur lase, les signes de lase et les numérations de plaquettes.

Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant :

			Plaquettes
3	8	100	170.000
3	8		300.000
3	8		275.000
3	6		250.000
3	8		330.000
3	7		267.000
3	6		185.000
3	7		260.000
3	8		
3	8		

Nous pouvons constater que les T.S. et T.C. ne sont pas perturbés, que dans 2 cas il y a un taux de plaquettes anormalement bas, mais que dans ces deux cas le signe du lase est négatif, tandis qu'il est assez fortement positif dans les autres cas et même chez notre témoin. C'est la seule perturbation que nous avons trouvée dans ce domaine.

Les analyses ont été pratiquées à deux séries répétées s'échelonnant entre le 20^e et le 25^e mars et le 1^{er} et le 10^e avril. Les constatations suivantes ont été faites :

1° Sur dix cas, le bilirubine sérique a augmenté pendant que le taux de bilirubine urinaire a diminué. Les valeurs sont comprises entre 2 et 4 mg/l, donc toujours au-dessous de la limite de 5 à 6 mg/l, méthode de Hjalmar Faxén.

2° Sur 14 échantillons de selles, 8 ont été analysés et 2 g et 2 mg/g. Les autres 6 analyses sont supérieures à 1.60 g. Les tests effectués sur plusieurs des examens positifs ont permis de constater que ces hyaline excrétoires se retrouvent dans les urines. Les analyses de selles (1 à 1.1 mg/g) et d'urines (1 à 1.1 mg/g) ont été constatées plusieurs fois, au moins une fois par semaine, pendant la durée d'hospitalisation.

3° Les 15 rayons tests ont donné des résultats toujours inférieurs à 5 unités la ligne de référence normale.

4° La réaction de Hargis pratiquée 7 fois a toujours donné un résultat négatif.

5° L'électrophorèse sérique nous a toujours montré une augmentation des globulines alpha 2 perturbant le rapport entre l'infection tuberculeuse et qui serait proportionnelle à la réaction exsudative. Un sujet témoin, non traité, présentait la même perturbation de l'électrophorèse.

Dans trois cas, nous avons constaté une augmentation des gamma globulines sans qu'il y ait pour autant perturbation des épreuves hépatiques (thymol test en particulier) mais dans ces trois cas et dans ces trois cas seulement, la réaction de Kunkel au sulfate de zinc, qui est très spécifique des

gamma globulines. C'était très positif: la normale allant de 1 à 5, les chiffres obtenus furent : 29, 25 et 15,5

Il semble difficile d'attribuer à l'I.N.E. cette modification portant exclusivement sur les gamma globulines.

5°) Enfin, une épreuve de galactosurie provoquée fut pratiquée chez 12 enfants.

- 6 sont restées normales ou très sensiblement normales (épreuves faites entre le 2ème et le 5ème mois de traitement).

5 autres ont été légèrement perturbées avec retard à l'élimination.

Voici les chiffres obtenus en grammes par litre :

	1er cas ap. 1 mois	2ème cas ap. 2 mois	3ème cas ap. 4 mois	4ème cas ap. 1 mois
1er échantillon	1,52	0	2,4	0
2ème échantillon	3,34	0	3,3	0
3ème échantillon	2,80	2,25	1,98	0
4ème échantillon	0	1	traces	0

Enfin, deux épreuves furent nettement perturbées :

1er cas : enfant traité à 27 mg/kg dont le cholestérol est à 1,80 g et le thymol test à 1 unité Mac Lagan.

au 4ème mois 1/2 : 20 g/l	9 g/l	traces	traces
au 5ème mois : 32 "	4 "	2,6 g/l	2.7 g/l

15 jours après, on pratique de nouveau l'épreuve, le traitement étant arrêté depuis 4 jours, on obtient les chiffres suivants :

19 g/l	3g/l	2 g/l	1 g/l
--------	------	-------	-------

Chez cet enfant, l'on peut penser que l'I.N.H. a eu un rôle toxique sur la cellule pépétique devant la modification de l'épreuve après un arrêt de 4 jours, mais il convient de remarquer qu'il n'y avait aucun de 2,50 g/l de cholestérol et de streptomycine.

2ème cas : enfant traité à 28 mg/kg dont le cholestérol est à 2,50 g et le thymol test à 4 unités Mac Lagan et dont il y a une augmentation des alpha globulines

au 4ème mois	8,47 g/l	4,80 g/l	0	0
au 5ème mois	5,72 "	1,92 "	0	0
au 6ème mois	2,02 "	traces	traces	0

Les deux dernières épreuves ont été pratiquées sans aucune modification du traitement et l'on peut constater la normalisation de l'épreuve sans traitement, ce qui fait à penser que la persévérance était due à un autre facteur.

Explorations rénales.

Elles se sont limitées à la recherche régulière de l'albumine urinaire chez nos malades. Aucun cas d'albuminurie n'a été relevé.

Six fois a été pratiqué un dosage d'urée chez des malades traités depuis plus de 4 mois, l'urée sanguine a toujours été trouvée normale.

De nombreux culots urinaires furent examiner sans jamais montrer de cylindres granuleux ni d'hématies.

Il convient de noter enfin que l'I.N.H. a pu être administré chez 2 malades atteints de néphropathie sans inconvénient :

- une néphrose lipidique, avec tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire,
- une tuberculose rénale bilatérale,

les doses, il est vrai, dans ces deux observations n'ont pas dépassé 7 mg/kg.

IV.- L I.N.H. PAR VOIE INTRARACHIDIENNE.-

L'I.N.H. a été utilisé par voie intrarachidienne isolément ou en association avec la streptomycine. Chez 19 malades atteints de méningite tuberculeuse, les injections étaient en général journalières, la dose a varié entre 1/2 et 1 mg par kg. de poids, sans dépasser 10 mg (le nombre d'injections par enfant a varié entre 38 et 160). Chez un seul malade qui d'ailleurs ne recevait que des injections d'I.N.H., l'apparition d'une pléiocytose rachidienne a dû faire interrompre la voie intrarachidienne.

Chez ce malade, âgé de 4 ans, pesant 17 kg. 200, vingt injections journalières de 2 mg avaient été bien supportées; on continua par 21 injections journalières de 3 mg.

C'est alors que la lymphocytose rachidienne se mit à osciller entre 50 et 100 éléments, monta, décrivant des

clochers à 70%, 137, 590 éléments, sans que l'albumine se modifie (0,50 à 0,70). Dès l'arrêt des injections intrarachidiennes, on assista à une chute de la lymphocytose : 57 éléments le 3ème jour de l'arrêt, 11,5 éléments le 11ème jour.

Les injections intrarachidiennes d'I.N.H. sont donc général bien supportées; il convient toutefois de dissoudre l'I.N.H. dans du sérum physiologique, l'emploi de l'eau distillée comme solvant entraînant souvent dès la fin de l'injection intrarachidienne de vives douleurs radiculaires, douleurs inférieures d'ailleurs très passagères.

REVIEW DES COMBINAISONS PAGE 1 H 35 - YPERITE

Une pharmacologie élevée étant l'un des buts de ce travail, intéressant au contraire les taux sanguins au sujet des survivants chez nos petits malades.

Le médicament se compose d'un I.H. résorbant à 10 g/l d'I.N.H. et d'un I.H. à 10 g/l d'un I.H. nous en avons fait un qui peut présenter la recherche de taux sanguins.

L'apport nous donne les recherches sur les variations d'I.N.H. dans le sang se sont multipliées plus que quelques uns des travaux publiés les plus intéressants RUBIN et BERKMAN à New Jersey (New Jersey) furent publiés les premiers à rechercher les concentrations obtenues chez l'adulte.

(1) Taux plasmatique (ou sérique)

Des doses orales uniques de 3,5, 7 et 14 mg/kg d'I.N.H. furent administrées à des sujets normaux. Le sang fut prélevé régulièrement pendant 24 heures. Les taux maxima dans le plasma étaient atteints entre 1/2 heure et 2 heures après l'administration : 5,8, 11,4, 22,8 (gamma) (ceci est plus tôt que la dose est plus élevée) et le taux le plus haut de tous correspond au pic le plus rapide.

4 heures après, le taux correspond encore aux 2/3 du maximum, puis la concentration baisse régulièrement pour être sensiblement nulle au bout de 24 heures.

Enfin les mêmes dosages furent alors pratiqués chez des malades tuberculeux mais avec des doses uniques moindres allant de 1,1 mg/kg à 5,4 mg/kg et des prélèvements de sang furent

étagés de 1/2 heure à 24 heures. Le taux maximum est atteint entre 1 et 2 heures, puis le taux retombe assez progressivement vers 0 en 12 heures.

Pour 1,1 mg/kg, le taux monte à 3 gamma mais retombe à 0 en 8 heures.

Pour 3,4 mg/kg, le taux atteint 4 g. et après 8 heures, il est encore à 2 gamma environ.

DUMONT et ELMENDORF ont trouvé avec la méthode de KELLY et PORT des résultats assez voisins.

Après administration par os d'une dose unique de 3 mg/kg, ils obtiennent un taux maximum de 1,3 gamma à 3,4 gamma/cc. de 1 à 6 heures après.

Après 24 heures, le taux n'est plus que de 0,4 à 0,1 gamma/cc.

L'élimination urinaire en 24 heures correspond à 50 % de la dose donnée.

DOMAGK en Allemagne, avant de connaître la méthode de mesure de KELLY et PORT, a eu recours à une méthode biologique, basée sur le pouvoir bactériostatique du sérum et du L.C.R. des malades traités sur des souches tests.

Par cette méthode, il a pu conclure que des doses de 1 à 3 mg/kg sont suffisantes pour maintenir durant 4 heures un taux tuberculostatique suffisamment élevé dans le sang et il conseille une méthode d'administration du médicament en 4 fois.

Dernièrement, GERNEZ-RIEUX (Lille) a fait absorber à titre expérimental, à des adultes, des doses uniques d'I.N.H. allant progressivement de 2 à 40 mg/kg; cet auteur souligne que la concentration sanguine varie proportionnellement à la dose administrée et atteint avec 40 mg/kg le taux remarquable de 22 gamma.

Plusieurs auteurs italiens ont pratiqué ces examens chez l'enfant.

COLOGERO VULLO pratique des dosages en cours de traitement aux doses de 6 à 12 mg/kg administrés en 3 fois de 4 heures en 4 heures dans la journée. Les taux maximaux se situent 2 heures après la 3ème ou 4ème prise et sont en général en général le double au point de mesure de mg/kg administrés par 24 heures, ainsi : avec 6 mg/kg on obtient parfois 12 gamma et parfois plus.

Douze heures après la 3ème prise, les taux sont toujours nuls.

CAPAITICH et CERRATOLO étudient le taux de l'I.N.H. dans le sang, le L.C.R. et l'urine. Ils expérimentent sur un enfant de 3 ans pesant 24 kg qui a reçu 4,1 mg/kg = 100 mg d'I.N.H., en une seule fois.

Le taux maximum sanguin est de 4 gamma, 2 heures et 4 heures après. Le taux sanguin maximum est de 1,5 gamma 5 heures après, mais baisse moins vite que dans le sang.

L'élimination urinaire au bout de 24 heures est de 40 % de la dose administrée, et se poursuit le jour suivant.

ROBERT, PACHION-COPPINI et OLIVA ont pratiqué une étude préliminaire sur 2 groupes d'enfants :

- 1 enfants sains

- 6 enfants atteints de méningite tuberculeuse.

Chez les enfants sains, une prise unique de 2 mg/kg donne un pic de 3 à 5 gamma entre 2 et 4 heures; avec 8 mg/kg, on obtient 6 à 8 gamma beaucoup plus tôt, mais les courbes se rejoignent vers la 12ème heure.

Chez les enfants atteints de méningite tuberculeuse, avec 2 mg/kg, on n'arrive pas à déceler la présence d'I.N.H. dans le sérum et avec 4 mg/kg, la courbe est plus basse pour retomber à 0 au bout de 8 heures.

Il semble bien que les taux soient très bas chez les enfants atteints de méningite et les auteurs étudiant l'élimination urinaire constatent que les enfants sains n'éliminent en 24 heures que 25 % de la dose administrée tandis que les enfants malades éliminent dans le même temps 50 % de la dose (les auteurs ne précisent pas si les enfants reçoivent pendant ces examens d'urine des médicaments et en particulier du P.A.S. sous-cutané qui peut avoir une grosse influence sur la diurèse et par conséquent sur l'élimination de l'I.N.H.).

Enfin, les auteurs constatent que le passage dans le sang par voie orale est identique, ce qui correspond à un meilleur passage, si l'on tient compte des taux sanguins inférieurs. Les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire d'avoir recours aux injections intrarachidiennes pour obtenir des taux bactériostatiques, mais qu'il suffit de donner 2 à 3 fois par jour l'I.N.H. per os.

Le problème de la perfusion intraveineuse d'I.N.H. a été étudié par BENDA et MORELIEU chez l'adulte. Ces auteurs obtiennent des taux absolument identiques après perfusion de 250 mg et après la prise en une fois de 250 mg per os; le taux maximum est atteint vers 1 heure après la prise et atteint 6 gamma.

Le traitement ICHTHOLIS a permis de tout réparer.
Les effets ont été obtenus après persistance de 250 mg. une prise après
la fin de la persistance le taux sanguin a varié de 20 à 50 gamma
et même plus et 2 heures après, le taux est encore entre 10 et
50 gamma. Les taux ne proviennent au une interférence particulière
répondant les incidents d'intolérance qui sont plus fréquents
jusqu'à 1.4 ml est associé au ICHTHOLIS intraveineux.

Il est évident que la dose de 250 mg. est cherchée à
obtenir des effets toujours étonnés.

Il est évident que la dose de 250 mg. est cherchée à
obtenir des effets toujours étonnés. Dose
divisée en 4 prises de 10 mg/kg toutes les 6 heures en pratique
et du fait des conditions matérielles, ces 4 prises sont
réalisées sur un laps de temps court : 4 heures environ.

Il est évident que la dose de 250 mg. est cherchée à
obtenir des effets toujours étonnés. Dose
divisée en 4 prises de 10 mg/kg toutes les 6 heures en pratique
et du fait des conditions matérielles, ces 4 prises sont
réalisées sur un laps de temps court : 4 heures environ.

Il est évident que la dose de 250 mg. est cherchée à
obtenir des effets toujours étonnés. Dose
divisée en 4 prises de 10 mg/kg toutes les 6 heures en pratique
et du fait des conditions matérielles, ces 4 prises sont
réalisées sur un laps de temps court : 4 heures environ.

- METHODE DE DOSAGE -

Le sang a été recueilli sur oxalate de sodium ou sur
héparine et mis à la glacière pendant 1 à 3 heures au maximum
avant d'être centrifugé. Le plasma a été mis à la température
de - 20° dans les cas où les dosages ne pouvaient pas être
effectués tout de suite.

.../...

1) Que Madame Lucille RAYNOUX trouve ici l'expression de nos plus
vifs remerciements pour la gentillesse dont elle a fait
preuve devant le travail long et fastidieux qui a été cette
série de dosages d'ICHTHOLIS.

Les dosages ont été effectués suivant la technique de SQUILB employée chez Mac LERMONT. Elle est fondée sur les propriétés de la fonction hydrazide et non sur celles du noyau isonicotinique.

Après précipitation des produits par le sulfate d'ammonium, on procède à une extraction par un mélange à 20°C d'acide isovalérique dans l'éther. On traite ce mélange par une quantité donnée d'acide chlorhydrique N/10 et on caractérise la fonction hydrazide, sur cette solution chlorhydrique de diméthylaminobenzaldéhyde qui donne une coloration rose due à la combinaison de la fonction hydrazide à la fonction aldéhydrique. Cette réaction se fait en milieu CH_3COOH et après un séjour de 45 minutes au bain-marie bouillant l'intensité de la coloration est mesurée à l'électrophotomètre.

Nous nous sommes arrêté pendant la période de dosage le groupe à l'autre sous-groupe de P.A.S. qui provoque une diurèse accrue et qui peut donc modifier l'élimination de l'I.N.H.

1 - Solution de la prise unique de 10 mg/kg de I.N.H. (le traitement sur la streptomycine interrompue 48 heures avant).

Enfant de 8 ans pesant 22 kg (prise de 225 mg d'I.N.H.).

Nous avons, chez ce premier enfant, fait les prélèvements à 1 h., 2 h., 4 h., 6 h., 24 h. après la prise du médicament, prélèvements assez nombreux pour pouvoir avoir une idée assez exacte de la courbe de concentration.

Les taux obtenus furent les suivants :

	1 h. 1/4	2 h.	4 h.	6 h.	24 h.
taux en gamma/cc	4,4	8,4	8,4	7,4	1,2

Nous voyons que les taux restent élevés entre la 2ème et la 6ème heure.

A titre indicatif, nous avons trouvé 1 h. (1/2 après la prise une concentration de 2 gamma dans le L.C.R.

Nous avons recueilli au cours de la 1ère heure 43 cc d'urine qui contenait 50 gamma/cc, entre la 1ère et la 4ème he 150 cc d'urine qui contenait 250 gamma/cc, ce qui correspond total de l'élimination au cours des 4 premières heures de 40 mg d'I.M.H., soit 20 % de la dose administrée.

Nous avons fait les même évaluations (après une prise unique de 10 mg/kg) chez deux autres enfants.

Enfant de 1 ans 1/2 pesant 15 kg (prise de 150 mg).

Nous avons fait les prélèvements 1 h., 2 h. et 6 h. après la prise du médicament et nous avons obtenu les taux suivants :

	1 h.	2 h.	6 h.
taux en gamma /cc	3,6	6,4	4,8

La concentration dans le L.C.R. au bout d'1/2 heure est de 1,9 gamma. Au point de vue élimination urinaire, au cours de la 1ère heure, nous avons recueilli 15 cc d'urine contenant 35 gamma/cc et entre la 1ère et la 6ème heure, 165 cc contenant 215 gamma/cc.

L'enfant a éliminé au cours des 6 premières heures 37 mg d'I.M.H., soit 24 % de la dose administrée.

Enfant de 3 ans 1/2 pesant 11 kg, 500 (prise de 112 mg).

Nous n'avons fait que 2 prélèvements, après 1 heure et après 4 heures. Les taux suivants furent obtenus :

	1 h.	4 h.
taux en gamma/cc	6	9,2

Nous avons recueilli les urines au cours des 3 premières heures :

25 cc contenant 280 gamma/cc (27,8 mg d'I.N.H.) et les 3 heures suivantes :

20 cc contenant 1040 gamma/cc (120,8 mg d'I.N.H.)

L'enfant a donc éliminé en 6 heures : 27,8 mg d'I.N.H. c'est-à-dire 25 % de la dose administrée.

Chez cet enfant, nous avons pratiqué une ponction lombaire à la 6ème heure; le taux d'I.N.H. était de 3,9 gamma/cc.

D'après ces trois résultats, nous pouvons faire les remarques suivantes :

1°.- Chez ces trois enfants atteints de méningite tuberculeuse, celui chez lequel le taux maximum a été le plus bas est celui qui a la maladie la plus récente et la plus évolutive; ceci correspond à la remarque de PACHIOLE qui a constaté que les taux sanguins montaient moins haut chez les enfants atteints de méningite en évolution.

2°.- Les taux maxima se rencontrent vers la 3ème heure et chez les enfants non atteints de maladie en évolution se chiffrent en gamma par le nombre de mg/kg donnés (PACHIOLE avait obtenu chez l'enfant sain avec 8 mg/kg un taux de 6 à 8 gamma/cc).

3°.- Ces enfants ont éliminé en 6 heures 20 à 25 % de la dose administrée, donc il y a élimination rapide du

4°.- Enfin le taux de 1.040 gamma/cc obtenu dans un échantillon urinaire est assez remarquable.

2°... Taux sanguins atteints en cours de traitement.

Après avoir effectué ces trois séries de dosages assez concordants quant à l'évolution d'une prise unique d'I.L. de 10 mg/kg en dehors du traitement, nous avons cherché à nous rendre compte des taux obtenus en cours de traitement.

Nous avons pris comme posologie la posologie maxima nous atteignons chez certains enfants, 40 mg/kg en 4 prises de 10 mg/kg toutes les 6 heures.

Les prélèvements de sang ont été faits 2 fois pour chaque enfant :

- le premier correspond au taux minimum, le sang est pris juste 6 heures après la dernière prise et immédiatement avant la suivante,

- le deuxième a été fait à des heures variables s'étalant entre 2 heure et 3 heures après la prise.

Ces examens ont été pratiqués chez dix enfants :

- 2 méningites en évolution dont 1 une récente et grave (n° 1 et 2),
- 3 méningites en bonne voie de guérison (n° 3, 4 et 10),
- 2 tuberculoses miliaires (n° 4 et 5),
- 2 primo-infections tuberculeuses (n° 7 et 8),
- 1 témoin qui avait présenté deux mois auparavant une fièvre aéro-fibrineuse (n° 6).

les résultats obtenus sont portés dans le tableau suivant :

N°	Date	Moyenne		Moyenne	Moyenne
		1950	1951	1952	1953
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					
71					
72					
73					
74					
75					
76					
77					
78					
79					
80					
81					
82					
83					
84					
85					
86					
87					
88					
89					
90					
91					
92					
93					
94					
95					
96					
97					
98					
99					
100					

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau suivant :

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau suivant :

Les résultats obtenus sont portés dans le tableau suivant :

deux heures après. Le taux de base est encore plus élevé et le clocher à la 2ème heure est par contre assez réduit. La courbe est donc particulièrement élevée mais assez plate.

Nous n'avons pas refait les examens chez l'enfant qui semble aussi présenter une courbe analogue.

Enfin, pour permettre la comparaison, nous avons mis les enfants n° 4 et 6 à un traitement classique de 5 mg/cc par 24 heures (en 4 prises).

Nous avons obtenu les taux suivants, qui se révèlent absolument normaux pour la dose administrée :

	Taux minimum	2 heures
1° 4	1,8	3,3
1° 6	1,8	2,8

Même que ces examens soient trop réduits pour pouvoir en tirer des conclusions valables, quelques remarques peuvent être faites :

1°) Il semble que le clocher de taux maximum soit assez précoce, de 1 à 2 heures après la prise.

2°) Sauf pour l'enfant n° 1 et l'enfant n° 7, le taux de base est de 10 gamma/cc environ, parfois plus élevé.

3°) Le taux maximum atteint 15 à 20 gamma et parfois plus.

4°) Dans certains cas, la courbe peut être assez plate, ne présentant que des clochers réduits.

Il faut bien considérer que de tels taux sanguins sont atteints à 24 heures sans inconvénient et qu'ils se justifient puisque l'on trouve maintenant des H. K. résistantes à 5, 10, 20 gamma et même plus d'I.N.H. C'est le cas du petit malade n° 2 dont le B.E. est au rapport résistant à 10 gamma.

CONCLUSIONS.

Nous avons étudié la posologie de V.I.N.H. chez l'enfant et nous sommes particulièrement intéressés à la tolérance de doses plus élevées que les doses habituellement proposées ne dépassant pas 5 mg/kg.

Or sait, en effet, qu'il existe des B.K. résistants à 5 ou 10 gammas d'I.N.H. et même plus, nous-mêmes en avons rencontré.

Depuis mars 1952, nous avons largement dépassé la dose habituellement employée, allant de 10 à 20, 30 et même 40 mg/kg. c'est la dose que nous cherchons à atteindre dans les cas graves, méningite tuberculeuse par exemple.

Ainsi qu'une dose de 5 mg/kg administrée en 4 prises dans les 24 heures ne permet d'atteindre que des taux de 3 à 4 gamma/cc, la dose de 40 mg/kg donne des taux très supérieurs. Cette dose administrée en 4 prises par 24 heures permet d'atteindre un taux sanguin de base de l'ordre de 10 à 15 gamma/cc sur lequel se greffent quatre clochers à un taux de 15 à 20 gamma/cc et même plus.

Ces doses élevées peuvent être tolérées très longtemps sans aucun effet sanguin, hépatique ou rénal. Sur les 84 enfants traités depuis mars 1952, 75 enfants ont eu une tolérance clinique parfaite et 9 enfants ont présenté quelques signes d'intolérance, :

- 4 cas d'excitation cérébrale mineure,
- 1 cas de météorisme abdominal noté,
- 1 cas de céphalée avec vertiges,
- 3 cas de somnolence,

dont deux sont survenus chez de grands enfants de 13 à 14 ans.

Vu :

Le Président de Thèse
signé : UALLAAA

Le Doyen
Signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

BARISTY : Traitement de la tuberculose pulmonaire par l'isoniazide,

Revue du Praticien, janvier 1953.

BENNETO : Recherche de l'action de l'I.N.H. sur les fonctions rénales, hépatiques, sur la crase sanguine et sur le fœtus intestinal.

Archivio italiano de Scienze Mediche Tropicali et de Microbiologia, Mayo 1952.

Essai pharmacologique et toxicité des dérivés de l'hydrazide de l'acide isonicotinique.

Amer. Rev. Tuberc. 65, avril 1952, vol. 65, n° 4, (La Semaine Médicale).

Pierre BENNETO : Les perturbations de l'isoniazide.

Revue des Epilepsies, n° 19, 1953.

BRENTONI : Elimination urinaire de l'isoniazide; recherches expérimentales et considérations critiques.

Kinerva Medica, 15 octobre 1952.

Bulletin de l'Union internationale contre la tuberculose,

Symposium international, janvier 1953.

CAPATTICH : Détermination du taux de l'I.N.H. dans le sang, le L.C.R. et les urines,

Aggiornamenti pediatrici, n° 5, mai 1952.

COLLINS : Symptomatic purpura during isoniazid therapy,
British Medical Journal, 16 août 1952.

CUENOT : Isoniazide intraveineux,
Presse Médicale, n° 65, 15 octobre 1952.

EMMIGL et PETZOLD : Tierexperimentale untersuchungen zur frag
einer Leberschädigung durch isonicotinyldhydrazin,
Klinische Wochenschrift, décembre 1952, p. 1081.

ELMSDORF : Absorption, excrétion et toxicité de l'I.N.H. chez
l'homme,
American Review of Tuberculosis, avril 1952, 65, n° 4.

FUST et STÜDER : Isoniazide bei experimentaller meningitis
tuberculosa,
Helvetica Paediatrica Acta, Décembre 1952.

HUNTER : Confusional psychosis following I.N.H. therapy,
The Lancet, 15 novembre 1952.

LEITNER : Confusional psychosis following I.N.H. therapy,
The Lancet, 22 novembre 1952.

LEVADITI et WALSMAN : Mécanisme de l'action antituberculeuse de
l'I.N.H.,
Presse Médicale, n° 56, 6 septembre 1952.

Tolerance of man for I.N.H.,

Antibiotics and chemotherapy, juin 1952.

Tolerance of macacus rhesus for isonicotinyldrazines

Diseases of the Chest, avril 1952.

LINTON W.S. : Quelques troubles sensitifs pendant les traitemen

South African Medical Journal, 8 novembre 1952.

MARQUEZY : Compte Rendu Pédiatrie Suisse, 1952.

ORIGIARI : Recherches à l'aide de la galactosurie provoquée sur
la question des lésions hépatiques et des troubles
métabolisme des hydrates de carbone,

Klinische Wochenschrift, 15 novembre 1952.

P.Y. PIAN, MARENGU et REILLY : The effects of barbiturates
on the toxicity of I.N.H.,

American Review of Tuberculosis, vol. 66, n° 1,
juillet 1952.

PACHICLI : Premiers résultats des recherches sur l'absorption,
la diffusion et l'élimination de l'isoniazide,

La Clinica pediatrica, août 1952.

PIECHAUD : Purpura cérébral au cours d'un traitement par
l'isoniazide,

Journal de Médecine de Bordeaux.

ONE : Clapton, J. and de L. : The tubercle bacillus
1951, septembre 1952.

SAVINA : Les dérivés hydrazinés de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentales et humaines.

Bulletin de l'Institut Pasteur, 1952.

VERAY, BECCA, et al. : L'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentales et humaines.

RIST et al. : L'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentales et humaines.

Bulletin de l'Institut Pasteur, n° 60, janvier 1952.

RIST et al. : L'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentales et humaines.

Bulletin de l'Institut Pasteur, n° 60, janvier 1952.

RIST et al. : L'hydrazide de l'acide isonicotinique dans le traitement des tuberculoses expérimentales et humaines.

Proceedings of the 1st International Conference on Tuberculosis, 1952.

RUBIN : Determination of blood plasma levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid.

Diseases of the Chest, avril 1952.

SBAGIA : Observations sur la fonction hépatique dans la tuberculose traitée par l'hydrazide de l'acide isonicotinique.

Giornale italiano della tubercolosi, 6 - 3, mai - juin 1952.

SELIKOFF et ROBITZEK : Toxicité des hydrazides de l'acide isonicotinique dans la chimiothérapie de la tuberculose,

The Quarterly Bulletin of Sea View Hospital, n° 1, 1952.

SELIKOFF et ROBITZEK : Treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazide,

J.A.M.A., n° 10, 8 novembre 1952.

SIVRIERE : Données nouvelles sur l'I.N.H. : posologie et mode d'action,

Concours Médical, 20 septembre 1952.

TUCZEK : Contribution à l'étude du dosage de l'I.N.H. dans la tuberculose,

Münchener Medizinische Wschr., 26 septembre 1952, n° 39.

VULLO : Dosage dans le sang et le L.C.R. de l'isoniazide chez l'enfant,

Minerva Medica, octobre 1952.

100